

Au nom d'Allah, le Plus Gracieux, le Plus Miséricordieux



LA FACULTÉ

Référence du concours de résidnat

Avis de non-responsabilité

Si vous êtes l'auteur ou le copyrights propriétaire d'un contenu sur notre site, contactez-nous sur:
facadm16@gmail.com

Tous les utilisateurs doivent savoir que l'équipe "La faculté" ne peut être responsable et condamne toute violation des droits d'auteur.

Toute utilisation lucrative sans la permission du propriétaire des droits d'auteur exposer l'utilisateur au suivi légal.



Pour télécharger plus de résumés et documents magnifiques pour résidanat d'Alger, veuillez scanner ce code avec votre application messenger et mentionner le nom du module que vous cherchez, par exemple "cardio" pour recevoir les liens de téléchargement de cardiologie. veuillez insérer un module à la fois, une fois vous recevez les liens du premier module, vous demandez un autre module (neuro, endocrino, biochimie ...)

des Organes Lymphoïdes:

* Les organes centraux = primaires:

- * ayant en commun:
 - * apparaissent tôt dans la vie Σ air
 - * Situés en dehors des voies des Ag \rightarrow dupt ne dépend pas des Ag.
 - * lieu de maturat' des lympho et de reconnaissance du soi et non soi

① - Moelle osseuse:

- * c'est le lieu de l'hématopoïèse depuis la 2⁰ semaine du dupt foetal.
(avant \rightarrow elle débute dans le sac vitellin puis fœtal puis rate)
- ! Les ϕ souches hématopoïétiques ont la capacité d'auto-renouvellement et de pluripotence grâce à un marqueur spécifique $CD34^+$ \rightarrow revient comme précurseur des lymphocytes
- * c'est également le lieu de lymphopoïèse et de maturat' des LB.
- \rightarrow Les ϕ souches hématopoïétiques génèrent les précurseurs lymphoïdes \rightarrow s'engagent dans deux lignées:
 - \rightarrow LB \rightarrow complète la maturat' dans MO
 - \rightarrow LT \rightarrow maturat' dans le Thymus.

② - Le Thymus:

- * organe lymphoépithélial bilobé, ne contient que des vx efférents qui terminent dans les gg du médiastin
- * Développé dès la 6^e semaine à partir de la 3^e et 4^e poche pharyngienne, constitué de:
 - \rightarrow Cortex (de l'ectoderme) \rightarrow Thymocytes immatures + ϕ nourricières + ϕ étoilées.
 - \rightarrow médullaire (endoderme) \rightarrow Thymocytes matures + ϕ dendritiques + macrophages
- ! Le Thymus augmente progressivement de volume jusqu'à atteindre sa taille maximale à la puberté \rightarrow puis il va subir l'involution.



* Les organes périphériques = secondaires:

- * ayant en commun:
 - * str réticulo-endothéliale
 - * Dupt tardif dans la vie Σ air
 - * peuplés par des ϕ provenant des organes centraux.
 - * lieu de contact Ag- ϕ effectrice.
 - \rightarrow situés dans toutes les voies de pénétrat' des Ag.

① - Les gg Lymphatiques: Rep aux Ag de la voie lymphatique

- * Région corticale: zone B d'appte \rightarrow lieu de la Rep humorale T d'appte.
 - \rightarrow formée de follicules primaires \rightarrow se transforment en secondaires à centres germinatifs après rencontre antigénique.
- * para-corticale: zone T d'appte \rightarrow contient des LT + ϕ dendritiques + macrophages \rightarrow Rep cellulaire
- * médullaire: lieu de la Rep humorale T d'appte
 - \rightarrow contient des LT, LB, plasmocytes et macrophages.

La faculté: Référence de résidanat de médecine d'Alger

② - La Rate : Ag par voie sanguine

constituée de :

- pulpe Rouge \rightarrow lieu de destruction des G.R.
- " blanche = $\frac{1}{2}$ zone périartérielle centrale = T d'appt $\frac{2}{2}$ zone organisée en follicules I et II
- zone marginale mixte \rightarrow macrophages + dendritiques + L.B.

③ - Tissus Lymphoïdes associés aux muqueuses :

* GALT \rightarrow Tissue lymphoïde associé à la muq intestinale :

1 \rightarrow compartiment inducteur :

ϕ H = cellules épithéliales qui captent l'Ag et les transportent jusqu'aux plaques de Payer \rightarrow stimulat des LB et LT \rightarrow qui vont partir vers les sites effecteurs + territoire muqueux et glandulaire.

2 \rightarrow compartiment effecteur = lamina propria
différentiel des LT et LB terminale \rightarrow rend l'IgA.

* BALT \rightarrow TL associée aux bronches :

contient des amas lymphoïdes dans le tissu conjonctif sous épithélial.

! des LTs et lymphocyte $\gamma\delta$ sont présents en intra épith de façon plus importante que dans le sang.

Les Lymphocytes T

- * Sont des lymphocytes issus des cellules hématopoïétiques pluripotentes CFU ($CD34^+ Tdt^+$)
- * leur développement se fait dans le thymus
- * Sont 5x plus abondantes que les LB.

Les étapes de maturation: Dans le Thymus

1 → pénétration des CFU dans le thymus par la jonction cortico-médullaire.

2 → migration vers le cortex

* pro-thymocytes: Tdt^+ , $CD34^+$

→ une fois entré dans le cortex → perte de $CD34$

- Double négatif $CD4^-$, $CD8^-$ et $CD3^-$

- présente $CD1^+$, $CD2^+$, $CD5^+$, $CD7^+$ → $CD44^+$, $CD117^+$

Cortex

Cortex + médullaire

- phase de réarrangement des gènes de TCR δ et γ

* pré-thymocytes:

- Double négatif

- Désactivé de $CD44^-$, $CD117^-$

- phase de réarrangement des gènes du TCR α et β

→ LT non conventionnels

* Thymocytes:

- Expression de TCR

→ 5% $T\gamma\delta$: $CD3^+$, double négatif, $CD2^+$, $CD5^+$, $CD7^+$ → vers les muqueuses

→ 95% $T\alpha\beta$: $CD3^+$, double positif, $CD2^+$, $CD5^+$, $CD7^+$, $CD28^+$

* Thymocyte simple positif:

- sélection positive des $T\alpha\beta$ → $LT\alpha\beta$ - $CD3^+$, $CD4^+$

→ $LT\alpha\beta$ - $CD3^+$, $CD8^+$

→ interagit avec CPA associée à CMH → la réponse doit être une liaison "intermédiaire" (apoptose si liaison faible ou très forte)

3 → passage dans la médullaire: → Tolerance centrale

- lieu de la sélection négative - interagit avec CPA présentant un Ag du soi → Si reconnaît → apoptose ; si ne reconnaît pas → sélection négativement et partent vers les organes II

→ les LT naïfs = au repos (avant stimuli) ayant le phénotype suivant.

* $TCR\alpha\beta$, $CD3^+$; $CD4^+$ / $CD8^+$; $CD2^+$, $CD5^+$, $CD7^+$, $CD28^+$

* $CD45^RA$

* CMH I

* Interleukines → 1-R, 4-R, 12-R. (Récepteurs)

* ICAM1, VLA, LFA1

activation polyclonale

* Récepteurs pour les mitogènes, PHA, Concanavaline A

→ elles seront activées après reconnaissance d'Ag → voir cours interaction avec.

↓ marqueurs d'activation:

* $CD25$ → chaîne α du R de IL2

* CMH II

* $CD40$ ligand.

* $CTA4$ / $CD132$ → pour moduler l'activation

* $CD7A$ → R de Transferrine

* $CD49a$ = R d'Alamine.

*** Fonctions des LT:**

→ Fonct' helper = auxiliaires: CD_{25}^{+}

→ pas de R de IL_2

* sont des LT_4 actives qui sécrètent des cytokines = $IL_2, 4, 5, 6, IFN\gamma$
= LT_{H0} → vont se différencier pour donner

→ (TH_1) : Réponse à médiateur TH_1 ne favorise l'activation des macrophages + différenciation des LT_8 et l'activité des NK .

→ sécrète $IL_2, IFN\gamma, TNF\alpha$

→ (TH_2) : Réponse humorale → active les LB, sécrète $IL_4, 5, 6, 10, 13$.

! chacune freine l'autre $TH_1 \xrightleftharpoons[\ominus]{\oplus} TH_2$

→ Fonct' ab. général des CTL: CD_{25}^{+}

→ voir plus bas.

* des TH_1 sécrètent les IL_2 → Activation des LT_8 (2^e signal) → des LT_8 deviennent CTL → cellules cytotoxiques → sécrètent de granules toxiques (perforine, granzyme) provoquant une lyse osmotique des Φ infectés et Φ transformées.

→ Fonct' régulatrice: LT_4

* Assurée par Treg (CD_{25}^{+}) → contrôlent l'activation du système immunitaire → ayant une action négative sur la lignée LT. → Tolérance périphérique.

+++ → lors de l'interaction LT-CPA:

- existence de 1^{er} et 2^e signal pour les LT_4 après interaction avec CPA.

- mais seulement 1^{er} signal pour les LT_8

→ le 2^e signal résulte de la liaison d' IL_2 à son R et non pas par interaction LT_8 -CPA.

des lymphocytes B

* Représentent 5-15% des lymphocytes circulants.

* Les étapes de maturation: Débute dès la 9^e semaine; Contrôlée par les cytokines.

! Subissent comme les LT une sélection positive et négative.

1 → & source hématopoïétique CD_{34}^{+}

2 → pro B:

apparaît du premier marqueur CD_{19} ! les gènes des Ig ne sont pas réarrangés.

3 → pré B: Réarrangement des chaînes Burdes μ :

* au début la chaîne μ est intracytoplasmique

* puis expression en faible qtt de la chaîne μ associée à une pseudo chaîne légère \Rightarrow μ pré BCR

* apparaît de CD_{20} - 21 - 22.

4 → B immature:

Réarrangement de la chaîne légère \rightarrow Forme de BCR fonctionnel présentant \pm IgM.

5 → B mature:

cette étape se fait soit dans la moelle / la rate.

→ expression sur la surface des IgD en plus des IgM \rightarrow donnent des LB naïfs qui vont passer vers les organes lymphoïdes secondaires

→ des marqueurs de surface des LB naïfs:

* BCR (le plus spécifique)

* CD_{19} (permet leur identification et numération)

* CD_{20} - 21 - 22

* HLA \pm et II

* CD_{40} (qui se lie à CD_{40} Ligand des LT)

* Activation et différenciation des LB

* la reconnaissance de l'Ag se fait sans CMH \rightarrow Reconnaissance BCR - Ag. ^{forme native}

→ Suivi par différenciation donnant des plasmocytes + LB mémoires.

! la stimulation antigénique de la zone B des organes secondaires va transformer les follicules primaires en secondaires, contenant les centres germinatifs qui ont pour fonctions:
- la général de mémoire et la maturation d'affinité
 \hookrightarrow IgD Absent

! les LB peuvent servir comme CPA \rightarrow présentent les peptides d'Ag sur CMH pour les LT_H.

* Cinétique de la Réponse en AC:

→ Réponse primaire:

première administration de l'Ag \rightarrow phase de latence \rightarrow augmentat d'AC puis plateau puis diminut \rightarrow product d'IgM uniquement.

→ Réponse secondaire:

dès le 2^e contact \rightarrow latence raccourcie \rightarrow le nbr d'AC est 10x \oplus élevé, et le plateau dure longtemps (grâce à la mémoire)

4 impliquées dans la Réponse immunitaire

I/ des phagocytaires: → monocyte, PNN, dendritiques immatures

* des macrophages:

c'est la forme tissulaire des monocytes. représente 8% des leucocytes. Demi-vie = 12-100h.
assurant la phagocytose d'agents infectieux + déchets d'autolyse.

→ molécules de surface:

- * Récepteurs pour les micro-organismes = TLR
- * Récepteurs de cytokines, du complément et des Fc des Ig
- * molécules d'adhésion: LFA₁, ICAM₁
- * CD₁₄ Spécifique → Récepteur des LPS.
- * CH₁ et ₂

→ réactions:

- * Enz protéolytiques = Collagénase, élastase
- * Fact chimiotactiques.
- * métabolites d'A. arachidonique
- * Radicaux libres
- * Fact de complément.
- * Fact de croissance et de coagulation
- * Cytokines → IL₁, IL₆, TNF = pro inflammatoires

→ Fonctions:

- * phagocytose d'Antigène
- * comme CPA aux LT → elle subit à son tour une potentialisation par les LT (suite à la libération de cytokines)
- * Cytotoxicité cellulaire Anticorp → par le complément / par liaison de Fc des Ig à leur récepteur sur les macrophages
↳ nécessite l'AC

* des polynucléaires neutrophiles: PNN → n'est pas une CPA ⇒ pas d'HLA₂

- * courte durée de vie (demi-vie = 4-10h)
- * recrutent: myéloperoxydase, collagénase, élastase
- * Représente 60-70% des leucocytes
- * ! circulent du sang vers les tissus.

→ molécules de surface:

- * CH₁ et ₂
- * Récepteur des Fc d'Ig
- * Récepteurs de Fc de complément.
↳ opsonisation
- * Récepteurs d'IL₈ (activés par IL₈)

→ Le rôle:

- * première barrière de défense
- * permet la clearance + bactéricide des germes pyogènes.
- * élimine les complexes immuns grâce au complément (R-C_{3b}) ou R-Fc des Ig. → reconnaît le complément
- * Actuel de l'immunité acquise par libération des cytokines.

II/ des lymphocytes NK: 5-15% des lymphocytes

- * Dérivent des précurseurs du LB LT, circulent dans le sang périphérique
- * contenant des granules riches en perforine et granzyme (comme CTL) (n'exprime ni TCR ni CD₃)
- Sont de deux types: Comporte Fas-ligand

CD₄₆⁺: dans le sang, cytotoxiques, reçoit faible de cytokines.

CD₅₆⁺: dans le LI₂^{aire}, faiblement cytotoxiques, reçoit importante de cytokines
→ IFN γ , IL_{4,5,10,13}

→ des mécanismes cytolytiques ③ → pas besoin de complément

- * par ADCC → cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de AC → fixation de Fc sur son R
- * lyse non neutrice après fixation de Fas (des & cibles) sur Fas ligand des NK → Apoptose
called R de mort

La faculté: Référence de résidanat de médecine d'Alger

- * dyséxcrétoire → défaut de perforine qui va induire des pores au niveau de la cible → Apoptose

III/ des cellules présentatrices d'Ag:

- * ce sont des cellules dendritiques (+++). ^{matures} Macrophages et LB, qui doivent avoir:
 - Récepteurs capteurs d'Ag
 - Capacité de dégradation d'Ag
 - molécules d'Adhérence et de co-stimulat.

* des cellules dendritiques:

- * c'est les seules CPA qui peuvent présenter l'Ag pour stimuler les LT naïfs.

* localisation:

- * Dans l'épith = & de Langerhans. * dans les tissus lymphoïdes.
- * canaux lymphatiques afférents (matures) = & vasculaires.
- * Thymus + organes lymphoïdes secondaires (matures) = & interdigitées = & folliculaires.

! peuvent être issus de précurseurs myéloïde / lymphoïde.

→ molécules de surface:

- * Récepteurs de chimiochimiques * Cytokines IL_{12} (+++ matures)
- * molécules d'Adhésion: CD_{54} , CD_{58} (+++ matures)
- * " de co-stimulat: B_7 , CD_{40} (+++ matures)
- * CMH (molécule de présentat) ++ matures.
- * R pour capture Antigénique = R_{Fc} et TLR → ++ immatures.

→ Fonction des cellules dendritiques:

1. des cellules immatures trouvées dans les tissus = capture de l'Ag → micropinocytose et phagocytose = apprêtement → Actuel et mature.
2. migrent des cellules matures dans les organes lymphoïdes II^{aire} = processing et présentation de l'Ag.

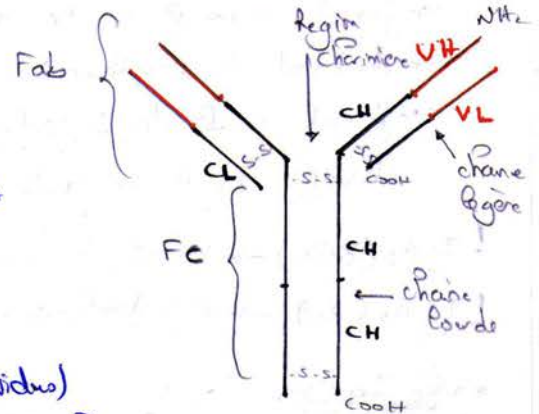
Les immunoglobulines

* Structure générale:

- * molécule symétrique : 2 chaînes H et 2 L liées par des ponts S-S.
- * il existe 5 types de chaîne H $\rightarrow \gamma, \alpha, \mu, \delta, \epsilon$ et 2 types de chaîne L $\rightarrow \kappa$ et λ
- \hookrightarrow organisées en domaines :
 - * chaîne légère = 1 VL et 1 CL \rightarrow D, G, A
 - * chaîne lourde = 1 VH et soit 3 CH ou 4 CH \rightarrow M et E

* les AC sont formés de 3 régions:

- \hookrightarrow Région charnière : assure la flexibilité des Ig
- \hookrightarrow Fragment Fab : VH + VL + CL + CH₁ \rightarrow Reconnaît l'Ag
- \hookrightarrow Fragment Fc : fonction effectrice \rightarrow se fixe sur le complément + sur ses récepteurs spécifiques + catabolisme d'Ig et passage trans placentaire



* Hétérogénéité de Ig:

\rightarrow des chaînes lourdes

- \hookrightarrow isotypie \rightarrow portée sur le domaine est (B m pour ts les individus)
- \hookrightarrow Allotypie \rightarrow variatif de qdq AA au niveau des domaines est de chaînes légères (entre individus)
- \hookrightarrow idiotypie \rightarrow variatif des chaînes variables lors de la maturation des LB (spécifique d'Ag)

* des Ig G:

- * Sont les Ig majoritaires dans le plasma "immunité ancienne"
- * monomères peu glycosylés en forme de Y \rightarrow 2 chaînes légères κ/λ + 2 lourdes γ (3 CH)
- * présente 4 sous classes diff par leur région charnière et nbr de ponts S-S.
- \oplus abondants \rightarrow IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ \rightarrow moins abondants
- * ayant la demi vie la \oplus longue \rightarrow IgG₄ \rightarrow longue
- * divalents \rightarrow fixent 2 épitopes

* Fonctions:

- \hookrightarrow Activation de la voie classique du complément \rightarrow IgG₁ (pas IgG₄) \rightarrow voie alterne
- \hookrightarrow fixé sur le R FC \rightarrow présent dans les macrophages (opsonisation) / dans les NK (ADCC)
- ! il existe 3 types de R FC \rightarrow I: CD16 = forte affinité II: intermédiaire III: faible
- \hookrightarrow Traverse la barrière placentaire (fixé sur γ mat'io \rightarrow Endocytose)
- \hookrightarrow fixation à la protéine A du staph.
- ! Traverse facilement la paroi vasculaire

* des IgM: pas de zone charnière

- * monomérique à la surface des LB (BCR), pentamérique dans le sérum. \rightarrow ancrés par la pièce J
- * Sont des AC (tr) glycosylés: "Réponse primaire" ! 2 types IgM₁ et 2
- * Chaque monomère est formé de 2 chaînes légères κ/λ + 2 lourdes μ (4 CH)
- * un pentamère contient soit 5mmos λ ou 5mmos κ (homologue)
- * la valence théorique = 10 \rightarrow grande affinité pour l'Ag et \oplus efficace à activer le complément.
- ! ne traverse pas facilement la mb vasculaire

La faculté: Référence de résidanat de médecine d'Alger

* des Ig A:

2 types IgA1 et 2

- * la principale Ig des secret' exocrines \rightarrow Assure la défense localisée des muqueuses.
- * Forme monomérique dans le sérum + dimère dans les secret' exocrines.

\rightarrow chaque monomère : 2 chaînes légères λ/κ + 2 lourdes α

* IgA dimérique \rightarrow stabilisée par une chaîne J et pièce S (opposés par leur FC)

\downarrow
stabilisant
et protège des Enz

* Fonctions:

- \rightarrow fixat sur Fc sur les macrophages
- \rightarrow Actival du complément (voie alterne)
- \rightarrow fixat sur Fc des Ig polymérisées sur les α épih intestinale \rightarrow Transcytose \rightarrow clivage des Fc \rightarrow seule la pièce S qui reste liée au Fc \rightarrow secret des IgA

! IgA1 (80%) \rightarrow non rigide = sensible (chaîne légère longue)

! IgA2 (20%) \rightarrow résistante aux pathogènes (sans région charnière)

* des Ig D:

- * présents en faible qtt dans le sérum, $1/2$ vie très courte. (Très glycosylée, monomérique)
- * Région charnière longue \rightarrow instable. + sensible aux Enz protéolytiques.
- * présents surtout sur les LB (BCR)
- * 2 chaînes légères κ/λ + 2 lourdes δ \rightarrow valence = 2.
- ! Rôle mal connu mais peut bloquer les LB auto-réactifs

* des Ig E:

- * présents sous forme de Traces, des (plus) glycosylés. $1/2$ vie la (plus) courte. monomère (sans région charnière)
- * Sont Homocytotropes \rightarrow affinité pour les Fc de l'individu, 2 types de Fc .
 - * $\text{Fc}_\epsilon \text{RII}$: sur les éosinophiles
 - * $\text{Fc}_\epsilon \text{RI}$: Basophiles + mastocytes
- * n'active pas le complément
- \rightarrow R_all = Réact' allergique + immunité anti-parasitaire
- \rightarrow se fixent sur les Fc \rightarrow dégranulation et libérat' d'histamine

* Génétique de la structure des Ig:

- * Le réarrangement des chaînes légères et lourdes se fait au m^{ême} tps.
- * gènes codant pour les chaînes lourdes:
 - $\text{Chr } 14 \rightarrow$ 4 segments génétiques \rightarrow 1 variable = V.D.J, 3 pour la région variable = V.D.J, Constante = C
 - * le segment de la région constante ne subit pas de réarrangement \rightarrow Transcrit directe.
 - * de la région variable subit 2 réarrangements:
 1. délétion de l'ADN séparant D de J puis 2. délétion de l'ADN séparant V de DJ \rightarrow Ensuite Transcription.

La faculté: Référence de résidanat de médecine d'Alger

* gènes codant pour les chaînes légères:

chr 2 \Rightarrow κ ; chr 22 \Rightarrow λ

\hookrightarrow la région variable contient V et J seulement \rightarrow donc 1 seul réarrangement.

! Nbl d'hypermatal somatique et switch:

* Hypermatal somatique \rightarrow quand le LB naif rencontre l'Ag \rightarrow mutal de qqs gènes codant pour la partie variable pour que l'Ig devienne spécifique à l'Ag.

* Switch = commutal isotypique:

la région variable va subir un réarrangement proche de celui du VDJ de l'IgM de la première réponse

\hookrightarrow se lie à une région est G, E ou A \rightarrow produit d'IgG / A / E spécifique à l'Ag.

\hookrightarrow le switch se fait selon pour 1 ch de la paire.

le 2^{ème} chr sera inhibé pour qu'il ne code plus pour l'IgM.

* des Anti corps monoclonaux:

! Ac polyclonaux \rightarrow mélange d'Ac produits par des clones plasmocytaires diff reconnaissent différents épitopes sur un Ag donné

! in vivo \rightarrow d'Ac est Tjs polyclonal.

* des Ac monoclonaux:

Sont des Ac produits par une seule clone plasmocytaire, monospécifiques \rightarrow reconnaissent un seul épitope sur un Ag donné.

\hookrightarrow ayant un rôle de et thérapeutique.

\rightarrow DC \rightarrow immunologie d'autr, typage HLA, imagerie médicale

\rightarrow Thérapeutique \rightarrow maladies tumorales, infectieuses, inflammatoires ... etc.

! Sans chaîne \Rightarrow IgM, IgA₂, IgE

! chaîne longue \Rightarrow IgA₁, IgD \Rightarrow instable

! Très glycos \Rightarrow IgE⁺⁺, IgD, IgM.

! Courte $t_{1/2}$ = IgE ; longue $T_{1/2}$ = IgG

• inactive pas le complément \Rightarrow IgG₄, IgE, IgD

Le système HLA

* fait partie du : complexe majeur d'histocompatibilité

* Organisation génétique : situés sur le bras du chr 6.

→ Région HLA I :

Télomérique, formée par les loci classiques : HLA A, B, C → codent pour la chaîne α
Composée de 8 exons → les exons 2, 3, 4 codent pour α_1 , α_2 , α_3

* Loci non classiques F, E, G → codent pour des molécules similaires mais diff par leur polymorphisme, leur expression et fonction.

→ Région HLA II :

Centromérique, formée de HLA DR, DQ, DP → chacune contient 3 loci :

DRA, DQA, DPA → chaîne α ; DRB, DQB, DPB → chaîne β .
5 exons (le reste 6 exons)

→ Région HLA III :

Située entre les gènes de HLA I et II → code pour des prot du complément, α_1 H, $\text{TNF}\alpha$ et $\text{TNF}\beta$

* Caractéristiques des gènes HLA :

→ polymorphisme extrême : 1 individu n'exprime qu'1/2 de certains allèles.

→ liaison étroite : Transmission en bloc des parents aux enfants (25% = proba d'identité entre brothers) ! possibilité de "crossing over" → Nouveau haplotype

→ Déséquilibre de liaison : certains allèles s'associent de manière préférentielle entre eux.

→ Transmission autosomique co-dominante → de deux allèles s'expriment de la même façon.
↓
maternel + paternel.

* Organisation structurale de HLA I :

* Expression ubiquitaire (Hes le α) mais surtout : lymphocytes, plaquettes

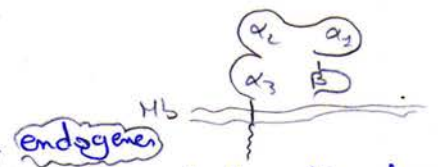
* " est augmentée par $\text{IFN}\alpha, \beta$ et $\text{TNF}\alpha$.

* Formée par une chaîne légère monomérique non glycosylée : β_2

+ chaîne lourde α polymérique, formée de 3 domaines extra $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ + région Transmembranaire + région intra cytoplasmique, elle est glycosylée.

$\alpha_1 + \alpha_2$ → présentat' du peptide de l'Ag

α_3 → Co. récepteurs de classe I → relié à CD8.



→ présentat' d'Ag :

des molécules présentées sont des prot synthétisés dans le cytoplasme. → vont être dégradés

→ Transport vers RE par les TAP_1 et TAP_2 → Associat' aux domaines α_1 et α_2

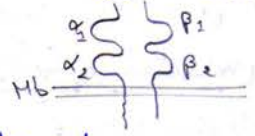
→ glycosylation de la chaîne lourde (α) au niveau du golgi

↳ puis expression à la surface.

→ les Ag sont : Ag du soi raté (anormale) / prot codés par génome viral ou tumoraux

* Organisation structurelle d'HLA II:

* expression élevée dans les Φ prénatales d'Ag ; augmentée par : IFN_{α} , $TNF_{\alpha, \beta}$
 IL_4 et 13 ; Inhibée par $PG E_2$



* glycoprot mb^{aire} formée de chaîne α et β comportant :

- 2 domaines extra mb
- Région Trans mb et Région intracyto

* les deux chaînes sont polymorphes et associées à la mb de façon non covalente

! le peptide est présenté par α_1 et β_1

→ présentation d'Ag :

au niveau du RE, les molécules HLA II sont associées à une chaîne Li qui les empêche de se fixer aux peptides présents dans le RE → Transports vers des vésicules intracytoplasmiques comportant des peptides exogènes fragmentés → Réarrangement des chaînes Li et liaison aux peptides → Expression sur la mb.

* Moyens d'étude :

* Réaction mixte lymphocytaire → HLA II

* Cytotoxicité à médiation cellulaire → HLA I

Le système du Complément

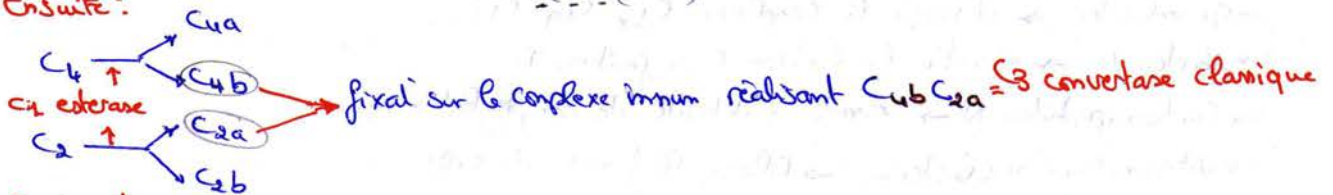
- * sont des protéines circulantes / membranaires, synthétisées par le foie / épR / fibroblastes ou par les macrophages.
- * font partie de l'immunité innée
- * ont soit des prot d'activation ou de régulation.
- * ayant un taux de renouvellement élevé, et demi-vie = 24-48h

! $C_1, C_2, C_3 \rightarrow$ détruite par la chaleur

- * d'Activatⁿ se fait suite à l'interaction en cascade via une série de réact enzymatiques.

La voie classique:

- * de C_1 circule dans le sang est formé de :
 - $C_{1q} \rightarrow$ comprend 6 têtes
 - 2 monomères C_{1s}
 - 2 monomères C_{1r}
- * des activateurs de cette voie sont des complexes Ag-Ig ou certains agents pathogènes.
 - ! Les Ig qui peuvent activer le complément sont $IgM, IgG_{1,2,3}$
- 1 \rightarrow Activatⁿ par fixatⁿ de l'Ig sur C_{1q} (2 têtes avec 2 FC de 2 IgG / 2 têtes avec 2 FC d'1 IgM)
- 2 \rightarrow auto-activation de C_{1r} (série protéase) qui va cliver $C_{1s} \rightarrow$ devient C_1 esterase.
- 3 \rightarrow Ensuite:



- 4 \rightarrow C_3 convertase classique
 - $C_3a \rightarrow$ anaphylatoxine
 - C_3b is fixed on the C_3 convertase $\rightarrow C_{1b}C_{2a}C_3b = C_5$ convertase.

- 5 \rightarrow C_5 convertase
 - $C_5a \rightarrow$ anaphylatoxine
 - C_5b is fixed to C_6 puis $C_7 \rightarrow C_5bC_6C_7 =$ Complexe hydrophobe qui va se fixer sur la mb puis liaison à C_8 ensuite à (plusieurs C_9) qui vont se disposer sous forme de canal Trans-mb = Complexe d'attaque mbaire permettant la lyse de la cellule.

La voie des lectines:

- * Activée par des structures sucres des glycoprot exprimées à la surface de micro-organismes
- se lient à : MBL (équivalent de C_{1q}) lié à des séries protéases similaires à C_{1r} et C_{1s}
 - MASP₁ - MASP₂
- \rightarrow lors de la liaison de l'activateur à MBL \rightarrow activatⁿ de MASP₁ puis de MASP₂ qui va servir comme une C_1 esterase \rightarrow ensuite les réactⁿ se font comme la voie classique

La voie alterne:

- * elle est moins efficace que la voie classique, ne nécessite pas la présence d'Ac
- d'Activateur = micro-organismes (LPS) ; IgA et IgG₄

La faculté: Référence de résidant de médecine d'Alger

- 1 → Hydrolyse spontanée d' C_3 au niveau de sa liaison thio-ester.
 \hookrightarrow devient $iC_3 \rightarrow$ liaison au facteur B = iC_3B
- 2 → protéolyse de B par facteur D (sérine protéase circulante) \rightarrow Ba
 $iC_3Bb = C_3$ convertase alterne d'initiation
- 3 → Un autre C_3 va se lier sur la surface activate.
 \hookrightarrow sous l'Act' de $iC_3Bb \rightarrow C_3a$
 $C_3b \rightarrow$ va se lier au facteur B $\rightarrow C_3bB$
- 4 → protéolyse du B $\rightarrow C_3bB$ \xrightarrow{D} Ba
 $C_3bBb = C_3$ convertase alterne qui va être stabilisée par la propeptidase P (qui sert à augmenter sa demi-vie)
 donnant = C_3 convertase d'amplification = C_3bBbP
 Amplification de la réaction (1)
- 5 → après une série de réact' \rightarrow format de C_5 convertase alterne \rightarrow poursuite du format du complexe d'attaque mb (comme dans la voie classique)

* de Contrôle de l'Activation:

- * il existe des inhibiteurs sériques et membranaires permettant de contrôler l'Activat' de la voie du complément (ex).
 - $\hookrightarrow C_1$ inhibiteur \rightarrow dissocie le complexe $C_1r-C_1q-C_1s$.
 - \hookrightarrow facteur H \rightarrow empêche la liaison C_3 -facteur B
 - \hookrightarrow Carboxypeptidase N \rightarrow limite l'Activité de anaphylatoxines.
 - \hookrightarrow vitronectine + clusterine \rightarrow Bloque le format du CAM
- } sont des prot solubles

* de Rôle du complément:

- \hookrightarrow Défense contre l'infection
 - * lyse des ϕ par CAM
 - * opsonisation \rightarrow phagocytose grâce aux opsonines: C_3b, C_4b, iC_3b
- \hookrightarrow éliminat' des complexes immuns et des corps ophtiques.
- \hookrightarrow Réaction inflammatoire
 - Du aux anaphylatoxines qui entraînent:
 - * recrutement des leucocytes
 - * contract' des M.lisses et \uparrow perméabilité vasculaire
 - * Dégrenulat' des mastocytes et basophile \rightarrow libérat' de l'histamine.
- \hookrightarrow rôle d'interface entre l'immunité innée et spécifique
 \hookrightarrow accentuat' de la product' des Ac + assure la maintien de la mémoire immune.

! de Déficit en Complément:

peut être héréditaire ou acquis \rightarrow provoque la susceptibilité d'infect' pyogènes / du Tractus respiratoire / infect' à *Nisseria* ...etc

- * prot précoces (C_1, C_2, C_3) \rightarrow Pneumocoque.
- * " tardives (CAM) \rightarrow méningo.

! Voir le cours pour plus d'infos sur le Déficit

des molécules d'Adhésion Cellulaire

* glycoprotéines insolubles. Trans mb, exprimés par les leucocytes, endothéliales + plaquettes.

* Les selectines:

* Composé *

→ partie intracytoplasmique

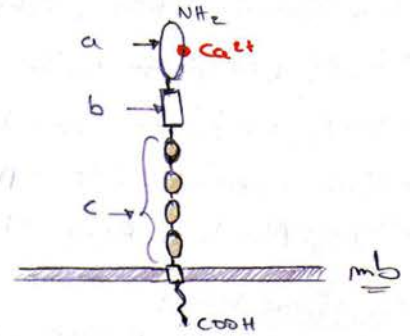
→ partie Trans mb.

→ partie extracellulaire:

a * Domaine lectine C → permet l'interaction avec un ligand portant des motifs sucres (Ca^{2+} dépend)

b * Domaine d'homologie EGF-like

c * Séquences courtes et répétées "SCR" homologues à des protéines régulant le complément.
→ Détermine la longueur et aide à la dipeptidase



* Les Types de selectine → exprimés suite aux cytokines pro-inf

→ L. Selectine: CD62L.

Composé 2 SCR, exprimée de façon permanente sur les leucocytes.
Ligands → CD34, Glycam 1, Mad CAM 1 des HEV.

→ E. selectine: CD62E

6 SCR, exprimée sur les endothéliales induite par IL_1 et TNF_1 → Neosynthétisée.
Ligand → CD15 + ESL1
pro-inf

→ P. selectine: CD62P

8 SCR stockée dans des granules au niveau des endothéliales et plaquettes → expression induite par: cytokines pro-inflamm + Histamine + Thrombine
Ligand = PSGL1 + CD15

→ au moment de la réaction inflammatoire → activation des endothéliales → expression de P ensuite.
des E (après 2-GR) ! Les selectines stimulent la sécrétion de cytokine → Amplification

* Les intégrines: → exprimées par chimiotiques.

* exprimées sur les leucocytes et endothéliales → 2 domaines liés aux cytosquelette

→ Chaîne α : possèdent 3-4 sites de fixation de Ca^{2+} (quand elles sont fixées = inactive)

→ Chaîne β : comprend 4 sous types $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$

* on distingue:

→ $\alpha_L \beta_2 = LFA_1$ α lie à ICAM 1, 2, 3 → Trouvés dans les leucocytes.

→ $\alpha_4 \beta_1 = VLA_4$: " aux VCAM 1 → " " "

→ $\alpha_x \beta_2$: $\alpha_{MB} \beta_2$: Récepteurs d'opsonine C_3b et C_{4b} → exprimés sur macrophage. $\frac{PNN}{NK}$
→ opsonisation

* les intégrines sont exprimées dans les conditions physiologiques et augmentent en cas d'inflammation sous action des chimiotiques.

→ ouverture des intégrines → dissociation de Ca^{2+} → changement de conformation et liaison du ligand.

La faculté: Référence de résidanat de médecine d'Alger

* Molécules de la super famille d'Ig: → expr. pte aux cytokines

* possèdent dans leurs régions extra cte des domaines homologues aux domaines Ig.
→ Domaines Ig like, riches en cystéine. ! interagissent avec les intégrines.

→ ICAM₁: exprimé sur les c endothéliales faiblement au repos et ↑ par IL_1 et TNF_α = pro inf.

→ ICAM₂: expression consécutive sur les c endothéliales.

→ ICAM₃: exprimé sur les CPA (interact. faibles)

→ VCAM₁: Absents au Repos. Stimulé par TNF_α → c endothéliale activée.

* Les Chimiockines:

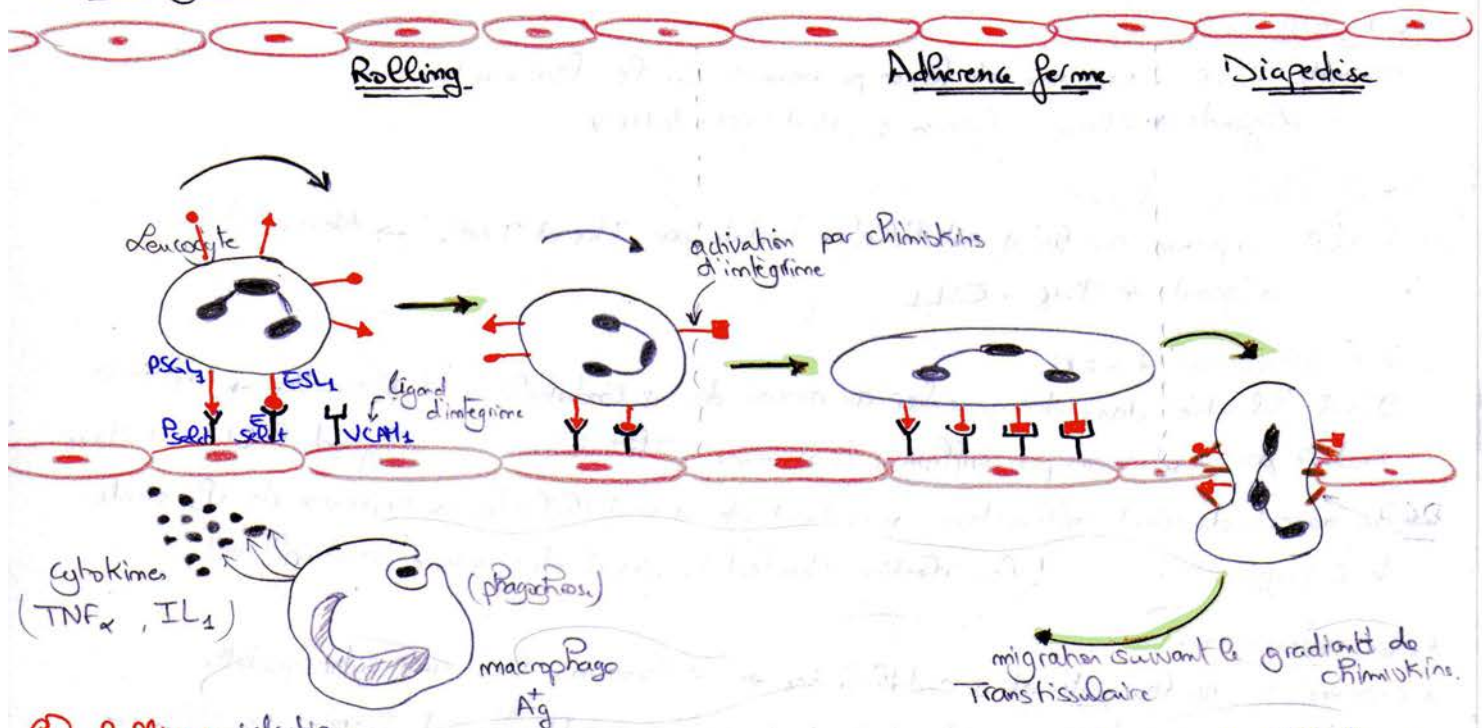
* protéines solubles de faible PM exerçant un chimiotactisme sur les leucocytes.

classés en fond de l'espacement de leur cystéines. → CC: Cys adjacents → IL8

→ CXCL: Cys séparés par AA → MCP₁, MCP₂

→ permettent l'homing et recrutement des leucocytes.

* La migration Trans endothéliale:



①. Rolling: = sélection

sous act. de IL_1 et TNF_α → expression de sélectine P et E + VCAM₁ sur les c endothéliales + expression de PSGL-1 et sLex sur les leucocytes. → interact. Select E - sLex ; Select P - PSGL₁ des leucocytes sténouant sur la paroi endothéliale.

! des leucocytes se lient également aux CAG et HS de la mb des c endothéliales.

② Adhérence ferme: Intégrines et Super famille Ig

Suite à l'aggrégat de [I] de chimiockines → expression des intégrines VLA par les leucocytes et vont se fixer sur VCAM₁ des c endothéliales (aussi liaison de LFA₁ sur ICAM₁) → qplissent des leucocytes sur la paroi vasculaire et adhérence ferme.

③ Migration Trans endothéliale:

grâce aux intégrines et leurs ligands. Les leucocytes traversent la paroi vasculaire par diapedèse

des interactions cellulaires

* L'interaction CPA - LT₄:

- 1 → Entrée du microorganisme chez l'hôte → se lie au R: TLR retrouvé sur la CPA.
- 2 → phagocytose, apprêtement puis présentation → Endogène HLA₁ → exogène HLA₂
- 3 → interagit avec LT₄ pour les activer (expansion clonale)
 - nécessite:
 - * IL₁ = sécrétée par CPA
 - * premier signal → liaison CD4-TCR avec Ag-HLA₂
 - permet la Transduct' du signal → Activation
 - * Deuxième signal → liaison CD28 avec CD80/CD86
 - = molécule de co-stimul'
 - permet de = stabiliser l'AAN + stimuler la Transcrip' du gène de e'IL₂.
 - ! IL₂ = F. de croissance de LT + stimule les CTL.
- 4 → proliférat' et différenc' des LT₄ + générat' de mémoire
- 5 → arrêt de la proliférat' suite à l'interact' : CD152 avec CD80/CD86
- ! L'interact' entre LT₄ et CPA fait intervenir les molécules d'Adhésion:
 - * CD2 avec LFA3
 - * LFA1 avec ICAM1

* L'interaction LT₄ avec LB:

elle est bidirectionnelle.

- * Contact direct → signaux de prolifération et de différenciation.

nécessite:

LT ₄ :	CD40L	CD28	LFA1	CD2
LB:	CD40	CD80/CD86	ICAM1	LFA3

- * Contact indirect → par l'intermédiaire de cytokines: IL₂, IL₄, IL₅, IL₆.

→ provoquant une proliférat' des plasmocytes + générat' des LB mémoires + secrét' des Ig.

- * Le choix d'Ig est influencé par les cytokines:

→ IgM: IL₂, IL₄, IL₅
 → IgG: IL₄, IL₆, IL₂, IFN γ
 → IgA: IL₅, TGF β
 → IgE: IL₄

* L'interaction: LT₈ - CTL:

- * 1^{er} signal → interagit CTL - CPA → CD8-TCR avec Ag-HLA₁ pour l'express' de R d'IL₂ sur les CTL
- * 2^e signal → LTH₂ recete IL₂ et IFN α → se lie sur B R → différenc' des LT₈ en CTL

Des Cytokines

* médiateurs solubles qui jouent le rôle de message soit local / à distance (autocrine, paracrine ou endocrine)

* Caractéristiques communes:

- * glycoprot à faible PM
- * leur production peut être régulée par d'autres cytokines.
- * Antagonisme, synergisme, Action en cascade / en réseau.
- * Néoformes → synthétisées suite à un signal (produit à courte durée) → jamais stockées
- * Pleiotropie: une m cytokine peut avoir des effets.
- * Redondance: un m effet peut être obtenu par diff cytokines

* Des cytokines pro-inflammatoires:

* IL₁:

- * Synthétisée par: monocyte, macrophage, & dendritique.
- * induit des réponses spécifiques → active LTH, LB, macrophage. ↑ coopération LT-macrophage
- * Pyrogène → favorise la phagocytose et l'action anti-microbienne.
- * favorise l'adhésion des leucocytes à l'endothélium.
- * ↑ la synthèse des pro-infl et ↓ l'albumine.

* IL₆:

- * Synthétisée par: LTH₂, LB, macrophage, fibroblastes, & endothéliales.
- * prolifère des LB et LTH
- * Différencie de LB et CTL.
- * Activation de CTL et NK → produit de perforine

* TNF α :

- * Synthétisée par: LT, macrophage, & dendritiques.
- * pémère à être libérée en cas d'inflamm.
- * augmente l'activité cytotoxique de: macrophage, NK, CTL.
- * pro-apoptique, anti-tumorale, anti-virale, anti-parasitaire.

* Des cytokines de la Rep immunitaire spécifique:

* IL₂:

- * Synthétisée par: LTH₁
- * prolifère de: CTL, LTH, LB
- * produit des Ig et active des NK.

* IL₄:

- * Synthétisée par: LTH₂, LB, mastocyte, basophile, & stromales de MO
- * Différencie de LTH en LTH₂ (inhibe LTH₁ → anti-inflammatoire)
- * " de LB en plasmocyte et augmente leur expression en CHH₂ et CD₂₃
- * Rôle dans le Switch

*** IL₅ :**

- * Synthétisée par: LT_{H2}, basophiles, mastocytes
- * Fact de croissance des éosinophiles
- * Switch (en IgA) et product d'IgE

*** IFN_γ :**

- * Synthétisée par LT_{H1}, CTL, NK
 - * Différenciel des LT_{H1} en LT_{H2} (inhibe LT_{H2})
 - * active les macrophages, CTL et NK.
 - * augmente l'expression de CMH₂ sur les Φ Non présentatrices.
- ! faible activité anti-virale.

*** IL₁₂ :**

- * Synthétisée par: Φ dendritique, monocytes, macrophages
- * Différenciel en LT_{H1} (inhibe LT_{H2})
- * prolifère et Toxicité des NK + leur Σ^e de IFN γ

*** IL₁₀ :**

- * Synthétisée par LT_{H2}
- * \neq act de LB en plasmocytes (inhibe LT_{H1})
- * act anti inflammatoire et anti-modulateur \rightarrow \downarrow les pro-inflam et IFN γ

*** Cytokines anti-inflammatoires :**

- * TGF β
- * IL₄, 10, 13

anti inflammatoire \rightarrow inhibe les macrophages
pas d'act dans le différenciel de LT_{H1}
mais amplifie de l'act LB Thymo d'act
 \rightarrow favorise de T_H2

*** Cytokines de défense anti-virale :**

- \rightarrow IFN α : monocytes, macroph, LB
 - \rightarrow IFN β : fibroblaste, endothéliale
- \rightarrow anti-virale, immunomodulatrice, Anti-tumorale

*** Facteurs de Croissance :**

- \rightarrow EGF
 - \rightarrow TGF β : produit par LT, monocyte et macrophage
 - inhibe la product de NK et CTL et l'expression de CMH₂
- ! \oplus Switch vers IgA

*** Cytokines actives sur les 3 sous-classes hématiques :**

- * GM-CSF
- * G-CSF
- * M-CSF

*** Actives sur les macrophages :**

- * IL_{3, 7, 9}
- * MIF \rightarrow \ominus
- * MAF \rightarrow \oplus
- * MCF \rightarrow migrat

*** Récepteurs de cytokines :**

- * glycoprot Transm composé de 2/3 chaines, spécifiques ; Signal = \oplus Rétail de JAK / STAT

ex \Rightarrow R de IL₂

- \rightarrow chaîne α : CD₂₅ = marqueur d'activation de LT
 - \rightarrow chaîne β : CD₁₂₂
 - \rightarrow chaîne γ : CD₁₃₂ \rightarrow Transduct de signal (commun $\hat{=}$ trs cytokines)
- \hookrightarrow Déficit génétique \rightarrow DI combiné sévère.

Les Antigènes

* La fonction de l'Ag dépend de :

- * d'immunogénicité = capacité de stimuler le système immunitaire.
- * d'antigénicité = spécificité (épitope)

* des Types d'Ag:

* Ag non immunogénique : incapables seuls de produire une Rep immunologique

→ Substance de soi → Substance synergiques (jumaux)

→ des haptènes :

Sont de bas PM : ne sont immunogéniques que si elles sont liées à des prot. "carriers"
! ayant généralement 1 seul épitope.

* Ag immunogénique :

* Ag induisant une Rep T. dépendante → sont les protéines solubles.

* Ag " " T. indépendante → Ag non protéiques = deux types.

* LPS = mitogènes avec Rep polyclonale.

* polysaccharide = rep non polyclonale

* des facteurs d'immunogénicité :

→ des Ag de grand PM sont les meilleurs Ag. → des prot = majorité des Ag

→ des glucides sont moins freq que les prot ; et n'induisent jamais une Rep à médial' qu'on

→ des éléments exogènes induisent une Rep immunitaire ⊕ puissante que les Ag endogènes.

→ d'utiliser d'Adjuvant augmente l'immunogénicité de certains Ag.

→ ex = hydroxyde d'alumine ; phosphate de Ca^{2+} , huile minérale ...

! dénaturé ⊕ immunogène que natif.

* L'Antigénicité :

* portée sur l'épitope = déterminant antigénique = séquence de 4-6 Aa.

* des LB reconnaissent l'Ag sous sa forme native

* des LT " seulement l'épitope (après dégradat' de l'Ag par CPA)
= dénaturé

! le devenir de l'Ag dans l'organisme dépend également de sa voie d'administration.

des Recepteurs pour l'Ag

! comportent des "paratopes" qui reconnaissent spécifiquement l'épitope.

* font partie de la superfamille des Ig.

* Le TCR:

* Hétérodimère composé de 2 chaînes polypeptidiques: α - β / γ - δ reliées par des ponts S-S.

* la partie N_t est extracellulaire, variable = paratope.

* la partie C_t est constante intracellulaire.

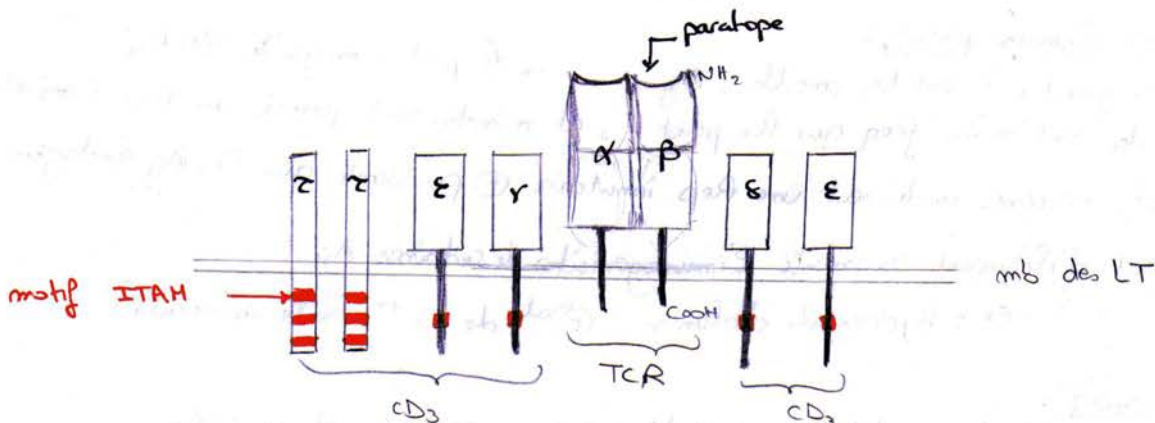
↳ la génèse des chaînes de TCR se fait suite à +rs recombinaisons et réarrangement lors de la maturation des Φ T "organisation" multigénique = $J \vee D \vee C$

* Il est associé à un complexe CD3 → permet la Transduction des signaux grâce à l'activité Tyrosine Kinase. Stimulé par les motifs Tyrosine-ITAM.

↳ CD3 = composé de 6 chaînes = 1 γ , 1 δ , 2 ϵ , 2 ζ

* γ , δ et ϵ comportent 1 motif ITAM

* ζ = comporte 3 motifs.

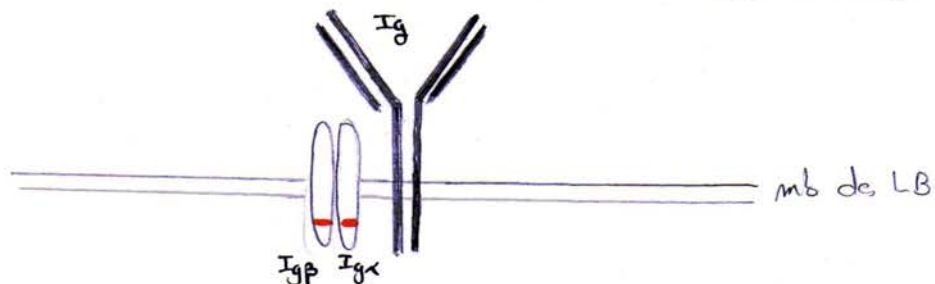


* des BCR:

* comporte une Ig Mb (IgM ou IgD)

* associée à une unité de Transduction de signal présentant des motifs ITAM → activité Tyrosine Kinase

↳ Hétérodimère formé de 2 molécules Transmb = $Ig\alpha$ (CD79a)
 $Ig\beta$ (CD79b)



L'immunité innée anti-infectieuse

* c'est la première barrière contre les agents infectieux, constituant une réponse immédiate, non spécifique d'Ag et sans mémoire immunologique.

→ assurée par les barrières anatomiques + barrière humorale (molécules solubles) et la barrière cellulaire non spécifique.

* barrière anatomique:

→ Facteurs mécaniques = surfaces épithéliales par leur épaisseur, desquamation, cils, péristaltisme... mucus...

→ Facteurs chimiques = par les secretions acides et secret bronchiques, à propriétés anti-microbiennes.

↳ $\text{ex} \rightarrow$ lysozymes, Lipase, défensine +++

→ Facteurs biologiques = flore bactérienne

* Composants humoraux

* ~~MIS~~ au jour après effraction des tissus par les micro-organismes → facteurs humoraux trouvés dans le sérum =

→ Système du complément → permet l'opsonisation + recrutement des phagocytes.

→ " de coagulation → soit par action anti-microbienne directe ou agissent sur la perméabilité vasculaire et comme des agents chimiotactiques des phago.

→ Défensine

→ Lactoferrine et Transferrine → se fixent au fer → limitent la croissance bactérienne.

→ IL_1 et interféron → pour le recrutement des phago.

→ Lysozyme → détruit la paroi bactérienne.

* Barrière cellulaire:

→ assurée par = PNN, macrophages, NK, éosinophiles.

↳ +++ anti-parasitaire
↳ ++ virus

Le SIDA

* infection par VIH₁ → qui comporte:

→ Enveloppe: * gp120 = permet la liaison au CD4 * gp40 = fusion.

→ Core: P₁₇ = couche externe * P₂₄ = couche interne * P₅₅ Enveloppe l'ARN.

→ Enzymes: intégrase, protéase, Transcriptase inverse

* des cibles:

au début de la maladie → tropisme CCR5 → puis CXCR4

* des LT₄ et monocytes et macrophages

* La liaison aux R₄ nécessite la présence de Co. Récepteur de chimiotactiques

→ CXCR4 = LT₄ → CCR5 = monocytes / macrophages.

* Mécanismes de déplétion des LT₄:

* directe → lyse des virus qui se répliquent dans LT₄

* indirecte:

→ soit elles seront détruites par CTL

→ soit: fusion de plusieurs LT₄ par liaison entre elles par gp120 (LT infectés / non)
et avec d'autres molécules d'adhésion → format d'1 c₄ géante → éclatement

* Évolution de l'infection: 9. à 12 ans.

→ primo-infection: multiplication virale importante → diminution de LT₄ → Réponse de l'organisme
par CTL et LB → retour des LT₄ à la N.

! séro+ après 10jrs à 3 mois.

→ phase asymptomatique = latence, bon rapport CD4 / CD8.

→ phase SIDA → augmenté de la charge virale (mutat⁺⁺) → ↓ lymphocytes T₄ < 200 / mm³
+ infect⁺ opportunistes.

* Diagnostic et suivi:

* Dépistage par Elisa et confirmat⁺ par "Western blot"

* Suivi:

* charge virale

* dosage de P₂₄

* Nbr de copies d'ARN

* CD4 / CD8.

L'Hyper sensibilité I : = immédiate.

* Résulte de la réintroduction dans l'organisme déjà sensibilisé d'un Allergène → prot

* Les maladies allergiques sont multifactorielles :

→ F. génétique : Atopie ; mutal du gène des cytokines anti-inflamm. → chr 5
mutat du gène d'IgE → chr 11

→ déficit de la tolérance périphérique (défaut de Treg)

→ F. environnemental.

* Le mécanisme :

→ Phase de sensibilisation : 1^{er} contact → Ag présenté par CPA → activation des LB par les LT_{H2} → product d'IgE qui vont se fixer toutes sur leurs récept au niveau de mastocytes et basophile → Absence de signes cliniques. → 2 IgE sur chaque R
→ 1 Ag pour 2 IgE

→ Phase effectrice : 2^{ème} contact.

* phase précoce → fixation de l'Allergène sur IgE à la surface des baso et masto → libéral de chimiotacteurs - dégranulat' → signes cliniques.

* phase tardive → suite à la libéral de chimiotacteurs → Activation des éosinophiles qui vont secréter des médiateurs stimulant la synthèse d'IgE.

* Cellules effectrices :

! expriment toutes des R de : cytokine, IgE, complément, chimiotacteurs + molécules d'adhésion etc.

! Basophile et les mastocytes présentent des CD45L

IL₅ → ⊕ Eosinophile -

→ Les effectrices sont :

* des PN basophile → Héparine + Histamine

* des mastocytes → Héparine + Histamine + PG + PAF ...

* Eosinophile → ayant des R pour : PG, Leucotriène, PAF, Histamine.

! L'Allergène doit avoir au moins 2 épitopes (bivalent) → se fixe sur 2 IgE

* Médiateurs préformés :

* Histamine : secrétée par baso + masto → contract' des FML + persl' de mucus. et augmente la perméabilité des vx.

* Enzymes protéolytiques → secrétés par les mastocytes

* ECF-A ; NCF-A → facteurs chimiotacteurs secrétés par mastocyte
↳ Eosino. ↳ Neutrophile

* Héparine.

* Sérotonine → secrétée par les masto + plaquettes → contract' des FML + ↑ perméabilité des vx.

* Médiateurs Néoformés : après 8-12h

* cytokines anti-inflammatoires + TNFα + TGFβ + chimiotacteurs.

* Le PAF :

Synthétisé par : Mastocytes, macrophages, éosinophiles, Neutrophiles.
→ ayant une action pro. inflammatoire et spasmodique :

- * Active les ANN et plaquettes
- * Contracte les FML.
- * Recrutement des éosino + augmente leur survie → aggr. des \uparrow épithéliales
- * augmente l'expression des R d'IgE sur le éosino.

* des dérivés d'Acide arachidonique :

→ prostaglandine PGI_2 : produit par les mastocytes par cyclo-oxygénase, permet :

- * contracte les FML
- * \uparrow perméabilité des vx
- * aggrégat et dégranulat plaquettaire
- * prurit + Dér

→ Leucotriène : produit par voie lipo-oxygénase :

- * Contracte les FML
- * perméabilité vasculaire
- * survie de mucus.
- * \downarrow recrutement des éosinophiles

* Diagnostic des maladies allergiques :

→ Test cutané → Triade de Lewis = prurit, erythème, oedème ($> 5mm$)

→ Dosage d'éosinophile : dans le sang + revêt. nasales et bronchiques ($> 300/mm^3$)

→ Dosage d'IgE totaux sériques : (peu d'intérêt).

- * Immunoenzymologie
- * Fluorométrie
- * RIST → méthode par compétition on utilise des IgE radiomarquées.

→ Dosage d'IgE spécifiques circulantes :

- * immunoenzymologie
- * Fluorométrie.

* RAST → Dosage enzymatique conduit on utilise des IgE marquées par une Eng.

→ Résultat qualitatif et semi quantitatif

→ Recherche d'IgE sur les basophiles :

* Test de dégranulat → En présence d'Allergène les granulat des basophiles ne sont plus colorés.

* Test de libéral d'histamine

* Test d'activation des basophiles.

* Dosage de Tryptase.

* Traitement :

* Trt symptomatique

* Éviction.

→ jamais avant l'Age de 5 ans.

* Immunothérapie spécifique :

Désensibilisant → programme jusqu'à obtenir une tolérance → par des qtté progressives d'Allergène recombinant / extrait d'Allergène → permet de stimuler les Treg

* Biothérapie :

par des Ac monoclonaux → Anti IgE, Anti CD_3 , Anti cytokines de Th_2

L'Hyper sensibilité type 2 = cytotoxique

- * interène les Ag propres à la mb & air / secondairement intégrés → figures ⁺⁺⁺
- * elle se fait par action directe des Ac sur les & cellules portant l'Ag → destruct.
Soit par: → activation de complément → dype par CAM ; opsonisation ^{appel aux macrophages et ANN}, chimiotactisme ^{stimulation de basophiles et mastocytes par anaphylatoxines (C3a, C4a, C5a)}
→ ADCC impliquant les NK → via les IgG (++ 3 et 4) ^{se fixent sur le fragment Fc des IgG liés aux & du corps, perforine et granzymes.}
→ recrutement de peroxydase
- * Allo-immunisation:
→ suite à l'introduction à l'organisme d'Allo. Ag erythro/leucocytaire/néerique.
 - * maladie hémolytique du NNe
 - * Rejet des greffes
 - * Accidents Transfusionnels.

* Autres:

→ Scd de good pasture:

- * Ac anti glycoprotéine de la mb basale glomérulaire (contre collagène IV)
→ glomérulo-néphrite + Hgrie pulmonaire.
- * Test → sur pièce de biopsie de MB.G + serum contenant des Ac anti MB.G + Ac fluorescent
anti Ac de MB.G

→ penphigus vulgaire:

Contre les cadhérines de l'épiderme → desions cutanée.

- Anémie hémolytique auto immue
- purpura thrombopénique idiopathique.
- RAA
- myasthénie
- cytopenie médicamenteuse.

médiée par les Ac mais spécifique d'organe.

2° Hyper sensibilité type III Ag Solubles +++

- * Due à des dépôts de complexes immuns \rightarrow provoquant des lésions tissulaires par:
 - * Lyse par CAM
 - * Anaphylatoxines \rightarrow dégranulation \rightarrow lésions tissulaires.
- par opsonines * Activation de PNN et macrophages \rightarrow destruction par les Enz
- * Libération de l'histamine par les mastocytes \rightarrow \uparrow perméabilité vasculaire.

* Facteurs influençant les dépôts:

- * favorisés par l' \uparrow de la perméabilité vasculaire.
- * Les dépôts sont augmentés dans les zones de turbulence et de haute pression sanguine \rightarrow glomérules
- * As complexes de grande taille sont phagocytés par les macrophages \rightarrow pas de dépôts

* Mécanisme:

- * Entrée de l'Ag \rightarrow produit d'acte \rightarrow \downarrow du taux d'Ag $\xrightarrow{\text{par}}$ \rightarrow formation de complexe et par catabolisme \rightarrow au moment où les complexes circulent \rightarrow fixés \rightarrow signes cliniques: fièvre, œdèmes.
d'abord lésions réversibles \rightarrow mais peut donner des névroses

* Réactions locales: in situ

- \hookrightarrow Réact d'Arthus \Rightarrow Ag par voie intradermique / par inhalation.
- * = inhalation répétée de certains Ag \rightarrow immunsal + IgG précipitants \rightarrow dépôts d'IgG et de C₃ dans les alvéoles \Rightarrow Alvéolite + bronchiolite \Rightarrow * maladie du poumon de fermier / maladie des éleveurs d'oiseau.

* Réactions généralisées: = maladie période.

- \hookrightarrow Ag en IV: \rightarrow RAA = type 2 ; GNA = type 3
- \rightarrow Ag exogène = strept \rightarrow glomérulonephrite aiguë
- \rightarrow Ag endogène = maladie auto-immune \Rightarrow LED, PR, Thyroïdite
- ! elles sont généralisées mais les dépôts se font de façon préférentielle dans le glomérule.

* Explorations:

- on peut pas mettre en évidence les complexes immuns dans le sang.
- donc on fait \rightarrow dosage de C₃ \Rightarrow \downarrow
- \rightarrow Biopsie + immunohistochimie (IFD) ou Elisa \rightarrow détection de dépôts d'IgG, Ag, C₃ et C₄

Le Hyper sensibilité type 4 = retardée

- * elle nécessite au moins 12h - au max 48h (voir plus) pour se développer.
- * médiée par les \rightarrow LT qui stimulent les macrophages et les CTL \rightarrow perforine + granzyme.
- * Non transmise par le sérum, Réponse localisée et apparaît au 2^e contact.

Le HS de contact:

\rightarrow nature protéique

- * L'Ag étant des haptènes \rightarrow bas PM et donc diffusion facile à moindre contact.

1^{er} contact \rightarrow passage de l'Ag à travers la peau \rightarrow ancré à des prot de l'épiderme pour qu'il devienne immunogène \rightarrow pris par les CPA = a de réactions \rightarrow migral vers le gg le plus proche \rightarrow présent aux LT \rightarrow général de mémoire

2^e contact \rightarrow présent de l'Ag aux T mémoire \rightarrow proliféral puis traversent l'endothélium vers le lieu de réact \rightarrow sécr de $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, chimiokines, MAF, IL2
 \rightarrow Activation des macrophages et des CTL.

Le HS tuberculinique: indural + erythème

- * Ag solubles microbiens / du soi \rightarrow protéines: Tuberculine, leprosome deishmanita, schistosoma.
- \rightarrow de contact est intra épidermique à dupl intra derm (xs PNN n'agitent que la 1^{ère} fois)

Le HS granulomateux: indural + Nodule

- * Résulte d'un contact chronique / persistant d'Ag dans les macrophages (microorganismes)

! non spécifique à HS₄ \rightarrow peut être induit par les complexes immuns.

- * apparaît après 2-3j

- * Fusion des macrophages \rightarrow épithélioïdes (activation permanente de macrophages par cytokines)

ex: TBC, lepre, deishmaniose, histiariose, sarcoidose, blastomycose.

! la maladie coeliaque \rightarrow HS₄

- * Exploré \rightarrow par le Test cutané \rightarrow IDA à la Tuberculine / Patch test

Maladies auto-immunes

- * à l'état normal, les Treg bloquent les Ac dirigés contre le soi.
- * la présence d'auto Ac ≠ maladie ; peut être physiologique mais à des EI faibles.

Auto Ac naturels: codés par LB | à la naissance | IgM | plusieurs Ag

Auto Ac patho: dysrégulés | lors des MAI | IgG et IgA | 1 seul Ag.

- * les MAI peuvent être :

→ Spécifiques d'organe : Ac contre 1 seul Ag présent dans 1 seul organe (Thyroïdite ; SEP)

→ Non spécifique : Ag commun à plusieurs organes (LED, PR)

* LED:

* Ac spécifiques → Ac anti ADN natif (Bicaténaire) + Ac anti Sm.

! dans les formes rénales → il y a Ac anti C₃.

! Lupus médicamenteux → Ac anti ADN à simple Brin. = Début.

* le suivi se fait par dosage de : Ac anti ADN et C₃.

* Scl. Sec: maladie de Sjogren - Sjogren.

* Ac anti SSA et SSB + Ac anti-nucléaire

! PR → le Fact Rhumatoïde
 (IgM anti-IgG / IgA)

* Scl d'Anti-P (Lipide) : → Avortements

* Ac anti P (Lipides) = anti Cardiolipide / anti β₂ GPA.

* Scl de Sharp: Connectivite mixte. = scl de chevauchement.

→ Ac anti ribonucléoprot (RNA) ± Ac anti-nucléaire.

* maladie coeliaque:

→ IgA +++ spécifique = Anti-Transglutamine Témulaire.

* Sclérodermie:

→ Ac anti scléro 70 ± Anti nucléaire et anti-centromère.

* Vasculante:

Atteinte des tissus vasculaires primaires → granulomatose de Wegner.

ou " Secondaire → lupus / infect°

→ présence d'**ACNA** = Ac anti-cytoplasme des PNN. (contre les granul°)

Les implications cliniques du CMH

I- de Transplantation:

→ Ils ne sont pas à 100% identiques !

* Autogreffe → le receveur = donneur

* Isogreffe → Donateur et receveur = jumeaux.

* Allogreffe → m^{ême} espèce mais génétiquement différents.

! d'Ag implique dans ce cas est le CMH.

Degré de Risque B > DR > A > C

* Réponse immunitaire en cas d'Allogreffe:

se déroule en 2 phases.

1 → Reconnaissance directe = au début → des LT du receveur reconnaissent l'Ag présenté par des ϕ dendritiques du donneur → Activation des LT_H → Ensuite des LT_H et LB

2 → Reconnaissance indirecte = durable → les Ag sont présentés par les ϕ dendritiques du receveur.

* Mécanisme du rejet de greffe: cellulaire et/ou humoral

→ Action des effecteurs ϕ aires:

* ayant une action parenchymateuse seulement (n'attaque pas les vx) → moins grave

→ Rôle dans le rejet aigu (dans les premiers mois) ! Réversible sous Ttt.

→ cytotoxicité cellulaire par les ϕ : LT_H, LT_C, NK → par ADCC ; lyse non nécrotique et lyse nécrotique

→ Effecteurs humoraux:

1 → Vasculaire → Rejet Hyperaigu : les premiers mm/R. par deux mécanismes:

→ préexistence de IgG anti HLA des ϕ endothéliales → activation de PNV → Nécrose et lyse

→ par incompatibilité ABO → production d'IgM dirigée contre les Ag ABO exprimés sur les ϕ endothéliales.

→ Rejet vasculaire chronique : (mixte) → aires et humoral.

Détruit lente et progressive des greffes secondaire à des mécanismes immunologiques.

! le rejet peut être initié par une infect CMV

* Explorations:

→ Chez le receveur:

* groupage ABO, RH * Typage HLA

* Recherche d'Ac anti-viraux → CMV, Herpes, EBV, VIH, Hépatite B et C.

* Suivi de pré immunisation:

- vérification d'absence d'Ac anti HLA

- cross match → en faisant réagir le sérum du receveur avec lymphocytes du donneur → Recherche des Ac anti HLA du donneur.

→ Chez le donneur:

* groupage ABO, RH

* Typage HLA

* Sérologie virale

II/. La Susceptibilité aux maladies:

→ certains types HLA augmentent le risque relatif de certaines maladies par rapport à la population générale.

- * A₁ : Hodgkin
- * A₂ : leucémie lymphoïde aiguë
- * A₃ : Héimochromatose idiopathique
- * B₁₂ : Sclérose en plaque
- * B₁₄ : Déficit en 21OH
- * B₂₇ : SPA
- * B₃₅ : Sd de Reiter
- * B₅₁ : Maladie de Behçet.
- * DR3, DR4 : IED, diabète 1, PR

des déficits immunitaires primitifs

* c'est l'insuffisance d'un/ de plusieurs fonctions immunologiques suite à une mutation génétique.

* Signes cliniques : peuvent orienter vers le type de la maladie.

1 → infections : germe intracellulaire → immunité cellulaire ; pyogène → humorale
Chisera → déficit en complément.

2 → manifestations auto-immunes (vasculite)

3 → Hyperplasie d'organes lymphoïdes → Sd lymphoprolifératif.

* on distingue 5 types de Déficit immunitaire :

* Combinés (C + H)

* à prédominance cellulaire

* à prédominance humorale

* Déficit en facteur de l'immunité innée

* déficit en complément.

! en cas de déficit combiné :

→ la vaccination avec des germes vivants / atténués est contre-indiquée, ainsi que la transfusion avec du sang total / ses dérivés. → Risque de choc anaphylactique.

I/- Déficit immunitaire combinés : → Signes précoces et sévères.

A/- Déficit combiné sévère :

→ Dysgénése réticulaire :

* forme très rare à TAR → Absence de duplet des lignées myéloïdes + lymphoïdes → T⁻ B⁻ NK⁻
→ Tableau d'Hg et infect létale.

→ Déficit en ADA :

* 20% : TAR → le déficit en ADA provoque l'accumulation de desoxy-ATP toxique pour les cellules lymphoïdes → T⁻ B⁻ NK⁻

→ Déficit en RAG1/2 = Alymphoplasie

* TAR → ce sont des activateurs de la recombinaison des gènes des Ig et TCR
→ leur déficit entraîne → T⁻ B⁻ NK⁺

→ même chose pour le déficit en Artemis : → "rugby et Tennis"

→ Déficit en γ_c CD132 : chaîne γ commune

* 50% : le 1^{er} freq ; T liée au sexe → déficit de la chaîne γ du R de cytokines communes à IL₂, 4, 7, 9, 15 (nécessaires pour le duplet de T et NK) → T⁻ B⁺ NK⁻

→ même tableau en cas de déficit AR de JAK3 → permet la transduction de signal de la chaîne γ_c

→ Déficit en IL-2 R α :

* déficit en chaîne α du R de IL₂ : qui est une IL nécessaire au duplet des LT
→ T⁻ B⁺ NK⁺

! R → IL₁₅ est nécessaire au duplet des NK.

La faculté: Référence de résidanat de médecine d'Alger

- * déficit en HLA₂: = sd de Barre
 - vu que LB reconnaît les Ag without HLA₂
↳ Thymo indép conservée
- * défaut de Transcrit du gène HLA₂ (TAR)
 - de Taux des LT est N mais diminut profonds de T_H → product d'Ac en réponse à de Ag Thymo dpdt est altérée +++ IgG₂ et IgA → diminués.
 - ! la réponse aux Ag Thymo indép (mitogens) est normale.
- * Déficit en CD₃:
 - rare à (TAR) → Taux normal de LT mais non fonctionnel, pouvant affecter de façon variable l'immunité humorale.
- * Déficit en TAP₂ / ZAP₇₀:
 - nécessaire à la différenciation des LTs → Absence de LT₈
 - + diminut de Transduct de signal par CD₃ → pas de réponse aux Ag Thymo dpdt.
- * Déficit en PNP
 - à (TAR) → ce déficit entraîne l'accumulation de dGTP toxique pour la synthèse d'ADN surtout des LT et de façon moindre les LB → ↓↓ de LT et ± LB
- * Syndrôme d'OMMEN:
 - mutati sans déficit de RAG 1-2. → Hyper LT oligoclonaux mais non fonctionnels → pas de réponse aux Ag.
 - (consuée à une hyperéosinophilie et ↑ d'IgE)

II/- Déficits à prédominance humorale:

- * Agammaglobulinémie: → = sd de Bruton = mutati de btk
 - 90% → liée au sexe → 10% → AR → pas de mutati de btk.
 - btk = tyrosine kinase cytoplasmique de LB. → Réponse Ac faible ou nulle.
 - + absence d'LB circulants. (bloqués au proB)
↓ < 2%.
- * Déficit en IgA: = le ⊕ freq.
 - défaut de switch / échec de mat de plasmocytes à IgA.
 - (AR) (peu bis AD) → Absence totale d'IgA (cor. de Ac anti IgA)
± diminut d'IgG
- * Hypo d'expression variable = CVID:
 - freq ! mécanisme hétérogène. → LB diminués mais T_Hs > 2%.
 - Anomalie de product d'Ig (± IgA)
- * Sd d'Hyper IgM:
 - 70% = liée au sexe = déficit en CD40L
 - 30% = AR = autre mutati
 - nécessaire au switch → mutati = no switch = Hyper IgM.
- * Déficit selectif en sous classe d'IgG
- * Hypogammaglobulinémie
 - ++ prématurée

III/. Déficit en composant d'immunité innée:

* Neutropénie congénitale:

- Neutropénie révére = Kostman $< 200 / mm^3$ = arrêt de \neq \rightarrow au stade promyélogène
- " cyclique = par paroxysme.

* Déficit en molécules d'adhésion: type 1

- * TAR → déficit en CD18 = chaîne β de LFA₁ → déficit de mobilité, adhérence et diapedèse des leucocytes → hyperleucocytose $> 100\ 000$ (non fonctionnelle!)

* Granulomatose aseptique chronique:

- déficit d'une SU de NADPH oxydase. 70% liée au sexe autosomique récessive.
- diminuit du pouvoir bactéricide de PNN.

* Sd de Chediak-Higashi:

- * TAR → déficit de gene CHS qui régule normalement le trafic des endosomes aux lysosomes
- provoque défaut de cytotoxicité des LT, NK, PNN
- affecte aussi les ϕ de Schwann et mélanocytes. → présence de ϕ géants

* Sd de Griscelli:

- * Rare → TAR → anomalies de cytotoxicité T et de l'activité des NK + anomalies des mélanocytes
- Absence de ϕ géants

IV/. Déficit de l'immunité ~~causée~~:

* Sd de Di-George: autosomique dominante / mutal de Novo.

- * Embryopathie ~~par/di~~ → défaut de dupl de 3° et 4° arcs branchiaux =
- Absence de Thymus, de parathyroïde,
- malformat du Cœur ^{tricuspidien} crosse aortique.
- * fausses excroissances = hypertélorisme, implantation basse des oreilles.
- Tétanie néonatale.

- * Taux nul / Trop abaissé de LT + diminuit de la réponse aux Ag thymodépend

V/. Déficit immunitaire complexe:

* Sd de Wiscott-Aldrich:

- * liée au sexe → mutal de WASP (nécessaire à la Transduc des signaux dans les ϕ hématopoïétiques
- ↓ de IgM, ↑ de IgA. avec défaut de product d'Ac anti polysaccharides
- Réponse aux Ag thymodépend et indépend normale / abaissée.
- Défaut immunitaire grave + thrombopénie + eczéma ± maladies auto-immunes.
- Trd → greffe de ϕ + immunoglobulinothérapie.

* Ataxie téléangiectasie:

- * TAR mutal du gene ATM → provoque une fragilité de l'ADN = sensible aux radials
- Déficit a IgG₂, IgA, IgE ; ↑ d'IgM. , dysphagie (+ T ± B)
- ataxie cérébelleuse + téléangiectasie oculaires et cutanées + infect ORL et pulmonaire
- ! CI des vaccins atténués.

DDB

VII. Déficit en complément:

- * Déficit en inhibiteur de C_1

→ c'est un déficit synthétique ou fonctionnel. → angivodome congénital.

★ alterate cutanee = edeme ★ interstiziale = sd pseudo-occlusif.

- * possibilité d'atteinte laryngée → ++ grave

→ α TAD

* Biologie → C_3 N ; C_4 abaissée ; déficitaire pondéral / fonctionnel de C_4 -inhibiteur
 ↑
 Type 1 Type 2

Technique d'immunoprécipitation

- * permet la MEE d'Ag grâce à des Ac connus / le contraire.
- * peut utiliser des Ac polyclonaux / monoclonaux
- * d'Ag doit être soluble, sur milieu gel (solide) ou liquide
- * Il faut un équilibre entre les Ac et les Ag pour avoir une précipitation
↳ pas de précipitat en excès d'Ac ou d'Ag → principe de courbe de précipitat
- ! des Ag sont multivalents → ayant des épitopes

I/- milieu Liquide:

* Ring test = anneau.

Qualitatif → dans un tube mettre une qtt est d'Ag → ajouter progressivement les Ac →
formal de complexes et précipitation

* néphélométrie = turbidimétrie:

Quantitatif → un tube contenant des complexes immuns va être traversé par un Rayon Laser
plus il y a de précipitat → plus il y a d'effraction.

! c'est un test rapide, sensible et reproductible.

et à la [] d'Ag / Ac.

II/- milieu gelifié = solides:

↳ utilisent gel d'Agarose → la diffusion est proportionnelle à la T° et inversement au PM.

* Double immuno diffusion = Ouchterlony.

Qualitative, lente (24-48h)

* Sur une plaque contenant du gel d'agarose déposer dans des trous l'Ag et d'autres l'Ac.
→ diffusion et formal de complexe précipités dans la zone d'équivalence. → coloration.

* permet également d'étudier les relat entre les Ag:

3 trous → * Ag connu * Ac de l'Ag connu * Ag inconnu.

↳ Si 1 seule ligne de précipitat → identité totale entre les deux Ag.

↳ Si 2 lignes croisées → aucune identité entre les deux Ag.

↳ Formal d'éprou (ligne déformée) → certains épitopes sont identiques entre les deux Ag.

* Technique de Mancini:

Quantitative lente (48h)

le gel contient des Ac → on met dans les trous l'Ag à des dilut successives → selon
les rayons de l'anneau formé et en comparant avec un témoin on déduit la qtt d'Ag

* Electroimmunodiffusion = Technique de Laurell.

Quantitative, rapide (4h)

gel contient Ac + trous content l'Ag → la migration se fait par courant électrique.

! la concentrat d'Ag est déduite en mesurant la hauteur de précipitation.

* Contre immuno. électrophorèse = électro-synèse:

Qualitative, rapide (3 à 4h)

Ac du côté des anodes, Ag = cathode → migrent selon courant électrique dans des sens opposés
↳ précipitation.

*** Immuno-electrophorèse:**

Qualitative, lente. (délicate) \rightarrow psk 2 steps

* on sépare un mélange d'Ag grâce à l'électrophorèse sur une plaque.

\rightarrow verser un mélange d'Ac polyclonaux dans une gouttière tout au long de la plaque.

\rightarrow Double immunodiffusion et format de précipitat°.

*** Immuno-fixation:**

Qualitative, rapide (2h) et facile.

m principe que l'Electrophorèse sauf qu'elle se fait par des Ac monoclonaux.

des Techniques d'Agglutination

* Test qualitatif et semi quantitatif, spécifique, sensible et facile.

* paramètres de la réaction:

→ des Anticorps → doivent être multivalents

* de IgM dans un milieu NaCl sont agglutinants

* de IgG sont non agglutinants (mais cette propriété peut être modifiée)

→ En modifiant qd paramètres

→ des Antigènes:

doivent être multivalents et accessibles (non localisés dans les cryptes)

→ des deux doivent avoir des concentrations équivalentes (pas en excès)

→ Facteurs expérimentaux:

* Doit se faire sans courant électrique (sans force de répulsion / cohésion)

* utiliser NaCl avec tampons à grande force ionique.

* $T^{\circ} = 37^{\circ}$ - IgG 4° - IgM * pH = 6-8

* 1° Agglutination directe = active:

→ pour les Ag fixés (sur membrane d'orte)

* utilise les IgM → des réactifs se font sur des tubes / plaques.

* Applications:

* Détermination des groupes ABO.

* Test de Coombs direct chez le NNÉ (MCE des Ac anti-D fixés sur les GR du NNÉ)

* Sérologie bactérienne / parasitaire.

* Titration de sérum.

* 2° Agglutination passive = indirecte:

* Mécanisme:

→ utilise des IgM / de IgG après élimination de leur caractère non agglutinant par:

* Ajout de macromolécules (↓ les forces de répulsion)

* Hydrolyse des glycoprotéines

* utilisation d'Ig anti-IgG qui va se fixer et donc

→ utiliser des Ag solubles mais fixés artificiellement sur un support → latex / GR / charbon / cristaux de cholest

* Applications:

→ Ac non agglutinants → groupage RH.

→ Ag soluble:

* Réactif de latex = test de Singer "F. Rhumatoïde"

* Coombs indirect chez la mère

* Réactif de water Rose

* Inhibition d'Agglutination:

* Dans un tube contenant un liquide agglutiné → ajouter le sérum / liquide organique dans lequel on recherche l'Ag → s'il contient des Ag en excès → inhibe l'agglutination dans le tube. * Applicatif: grossesse (HCG); Sérologie virale, détection des drogues.

Techniques utilisant un marqueur

+++ pour les dosages hormonaux. qualitatifs. semi-quantitatifs.

* Immunofluorescence:

* immuno dosage utilisant un marqueur fluorescent \rightarrow fluorescence / rhodamine...etc
fixé sur Ag / Ac \rightarrow puis lecture au microscope à UV.

* méthode sensible (\oplus sensible que précipitat^o). Spécifique. rapide.

IF directe:

Ac marqué \rightarrow qui se fixe sur l'Ag à étudier

\hookrightarrow identifi^c d'Ag insolubles: \oplus auto / m^o auto / intra cytoplasmiques, nucléaires ou
sur des coupes tissulaires.

IF indirecte:

Ac anti Ac marqué \rightarrow qui va se fixer sur l'Ac à étudier.

\hookrightarrow appliquée en cas de DC de MAI, sérologie virale / parasitaire...

! méthode de double marquage \rightarrow utiliser des fluorescents distincts pour étudier des Ag / Ac distincts.

* Elisa: +++ Très sensible. \rightarrow utilise une Enz qui peut être colorée.

Dosage des Ag:

* Elisa Sandwich:

~~l'Ag doit avoir 2 épitopes ; elle est fixée sur une plaque contenant des Ac spécifiques~~

un Ac spécifique est fixé sur une plaque \rightarrow reconnaît 1 épitope de l'Ag.

ensuite on ajoute de Ac marqué par l'Enz qui reconnaît le 2^e épitope de l'Ag.

\hookrightarrow la concentratⁿ est proportionnelle à la coloratⁿ

* Elisa direct:

Ag avec 1 seul épitope. fixe sur une plaque \rightarrow on ajoute l'Ac marqué qui va se lier à l'Ag. \rightarrow proportionnel.

* Elisa par compétition:

Ac fixés sur une plaque \rightarrow utiliser une qtté limitée d'Ag marqués + ajouter

l'Ag à quantifier \rightarrow on aura une compétⁿ.

\hookrightarrow la EI de l'Ag est inversement proportionnelle au degré de coloratⁿ

Dosage des Ac:

m^e méthode que pour l'Ag (sauf qu'il n'y a pas de méthode sandwich)

! Elisa par compétⁿ \rightarrow utilisée dans le dépistage du VIH.

* Dosage Radio immunologique:

grâce à un Tracer radio. actif

\rightarrow utilisée surtout pour les petites molécules.

* Sandwich = IRMA

* compétⁿ = RIA